

BEST AVAILABLE COPY



Requested Patent: JP10000165A
Title: METALLIC VACUUM DOUBLE BOTTLE ;
Abstracted Patent: JP10000165 ;
Publication Date: 1998-01-06 ;
Inventor(s): OKUYAMA TOSHIKAKE ;
Applicant(s): TIGER VACUUM BOTTLE CO LTD ;
Application Number: JP19960175918 19960614 ;
Priority Number(s): ;
IPC Classification: A47J41/02 ;
Equivalents: JP3267161B2 ;

ABSTRACT:

PROBLEM TO BE SOLVED: To provide a metallic vacuum double bottle which enables the arbitrary/adjustment of the distance length between the bottom of the outer vessel and the undermost part of the inner vessel and the shortening of the overall height of the outer vessel and which well resists an external shock applied to the bottom of its outer vessel.
SOLUTION: A metallic vacuum double bottle is composed of an inner vessel and outer vessel 2 both made of metal, the latter having an air exhaust hole 5, and the void 4 between them 1 and 2 is evacuated, and the hole 5 is sealed with a molten sealing material 20. The air exhaust hole 5 is formed in the bottom 2B of the outer vessel 2, and in the neighborhood of the edge of the hole 5, a cylinder 10 surrounding the hole 5 is provided protrusively toward the outside of the outer vessel bottom 2B. The sealing material 20 is accommodated in the accommodation space 11 formed between this cylinder 10 and the edge of the hole 5, which is then sealed with the molten sealing material 20, and the bottom part including the cylinder 10 of the outer vessel 2 is enclosed with a bottom lid 30.

④公開特許公報(A) 平1-100165

⑤Int.Cl.	識別記号	庁内整理番号	④公開 平成1年(1989)4月18日
C 07 D 401/04	207	6761-4C	
A 61 K 31/435	ADZ		
31/47	ADZ		
C 07 D 215/56		8413-4C	
409/14	207	6529-4C	
471/04	114	A-8829-4C	審査請求 未請求 発明の数 2 (全14頁)

④発明の名称 オキシムまたはヒドロキシアミン誘導体系抗菌剤

④特願 昭62-258859

④出願 昭62(1987)10月13日

④発明者 西谷 康宏 大阪府和泉市青葉台49-16

④発明者 山本 貞雄 兵庫県川西市萩原台西1-344

④出願人 塩野義製薬株式会社 大阪府大阪市東区道修町3丁目12番地

④代理人 弁理士 海田 雄一

明細書

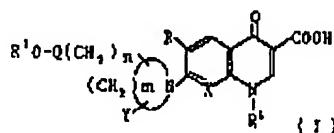
1. 発明の名称

オキシムまたはヒドロキシアミン誘導体系

抗菌剤

2. 発明請求の範囲

(1) 一般式



(太巾、Rはハロゲン、R'はアルキル、シクロアルキル、置換されてもよいフェニルまたはテエニル、R''は水素またはアルキル、Qは-N-または-H-、XはCH、N、C(=O)またはCCl、Yは水素、置換されてもよいアミノまたは置換基、nは0~7の整数、nは0、1または2をそれぞれ表わす。ただし、Qが-N-のとき、nは0である。)

で示される化合物またはその塩。

(2)特許請求の範囲第1項記載の化合物を含む抗菌剤。

3. 発明の詳細な説明

産業上の利用分野

本発明は抗菌剤として有用なオキシムまたはヒドロキシアミン誘導体系抗菌剤に関するものである。

先行技術

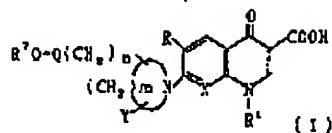
オキシムまたはヒドロキシアミン誘導体系抗菌剤に類似のキノロンカルボン酸系抗菌剤としては、特開昭49-14240、57-46986、60-228479、60-84879、61-225181などの公報記載の化合物が知られている。

これら既存品はこれを人体に投与したとき痙攣等の副作用を惹起するなどの課題をかかえているものがある。従って、本発明の目標は抗菌活性が強く、しかも痙攣その他の中枢性の副作用が軽減した抗菌剤を提供することにある。

発明の開示

本発明は

一般式



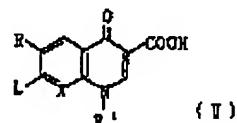
(式中、Rはハロゲン、R'はアルキル、シクロアルキル、置換されてもよいフェニルまたはチニニル、R¹は水素またはアルキル、Qは=N-または-C(=O)-、XはCH、N、CRまたはCCl、Yは水素、保護されたアミノ基または置換基、mは3~7の整数、nは0、1または2をそれぞれ表わす。ただし、Qが=N-のとき、nは0である。)

で示される化合物またはその塩に限する。

上記一般式の定義に使用される用語について以下に説明する。

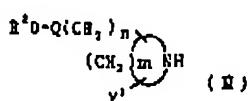
ハロゲンとしては、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素、アルキルとしては、メチル、ニアル、プロピル、イソブロピル、ブチル、セオキル、ベンチルなどのC₁-C₄アルキル、シクロアルキルとしては、シクロブロピル、シクロブチル、シクロペントル、シクロヘキシル、シクロヘプタルなどのC₃-C₇シクロアルキル、置換基としては、ヒドロキシ、ハロゲン、アルキル、アルコキシなどが挙げられる。アルコキシとしては、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシなどのC₁-C₄アルコキシが例示される。保護基としては、カルボンジメチルアミノ保護基が挙げられる。置換基としては、ハロゲン、トリフルオロキシなどが採用される。

本発明の化合物(I)は一般式



(式中、しは脱離基、R、R'、Xは前記と同定義を有する。)

で示される化合物を一般式



(式中、Q、R²、m、nは前記と同定義を有しY'は水素、保護されたアミノ基または置換基を表わす。)

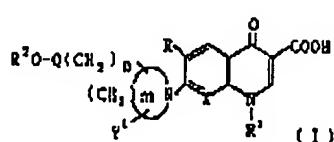
で示される化合物を反応させて

一般式

で示される化合物を生成させ、Y'がアミノ保護基のとき、さらにI¹を脱保護反応に付して得られる。

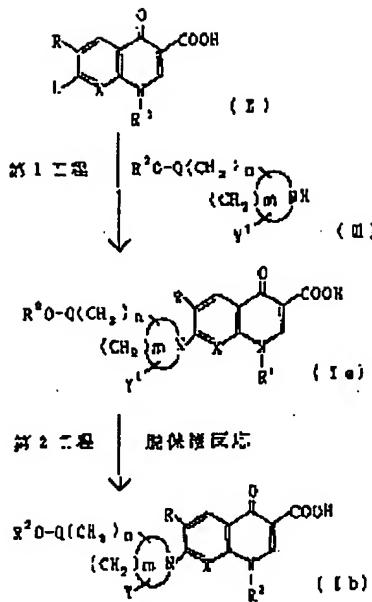
すなわち、化合物(I)の製造法を次式で示す。

(以下省略)



(式中、Q、R、R'、X、Y'、mは前記と同定義を有する。)

特開平I-100165(3)



(式中、L、Q、R、R'、X、Y'、mは前記と同意義を有し、Y'は水素、アミノまたは置換基を表わす)。

以下に各工程について説明する。

第1工程

本発明化合物 (Ia) は、原料物質 (I) にアミド化剤 (II) を反応させることによって得られる。本反応は、本、アルコール類、アセトニトリル、ジメチルスルホキシド (DMSO)、ジメチルホルムアミド (DMA) 等の溶媒中で実施することができる。反応温度は、15~200°C、好ましくは-80~130°Cであるいは溶媒の沸点温度に加熱して、1~数時間反応させるのが普通である。

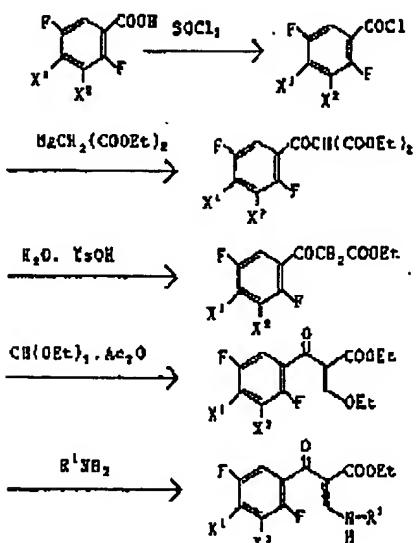
反応を促進するため、常法によって、トリエチルアミン、ピリジン、DBUなどの塩基を添加してもよい。

第2工程

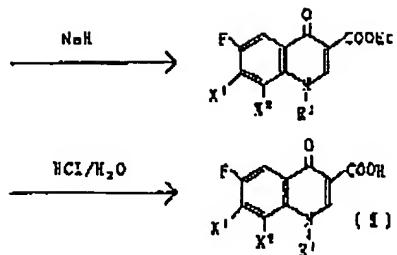
式(Ia)で、Y'が保護されたアミノである化合物は必要により、脱保護反応に付して、他の目的化合物 (Ib) に導くことができる。すなわ

ち脱保護反応は、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなどの塩基や塩酸、酢酸などの酸を用いて、水、メタノール類溶液、水-酢酸混液などの溶液中で、空気-溶液の沸点の温度で、常法によって容易に実施することができる。なお、本発明の出発物質である一般式 (I) で表わされる化合物は、例えば次のルートにより合成することができる。

(以下余白)



特開平1-100165 (4)



(特開昭61-2252公報参照)

(式中、X¹、X²はそれぞれハログンを表わし、R³は前記と同意義を有する。)

次に式(1)で表わされる化合物は、所望ならば、酸付加塩に常法に従って置換することができる。酸としては、例えば塗酸、硫酸、リン酸等の無機酸との塩、メタニスルホン酸、乳酸、草酸、酢酸等の有機酸との塩が例示される。

また、本発明化合物(1)は経口または皮膚口

投与によってヒトまたは哺乳類に投与できる。それらは、医療上の常法により、錠剤、カプセル剤、丸剤、粉剤、注射剤、液剤、シロップ剤に製造することができる。医療上許容される媒体、希釈剤、賦形剤としては、乳糖、ショ糖、小麥でんぶん、じゃがいもでんぶん、ステアリン酸マグネシウム、ゼラチン、メチルセルロース、寒天、水などが例示される。必要に応じて、適宜安定剤、乳化剤、保存剤、緩衝剤、その他の製剤助剤を添加してもよい。1日当たりの投与量は、経口投与で1-500mg、注射の場合で1-330mgが適当である。

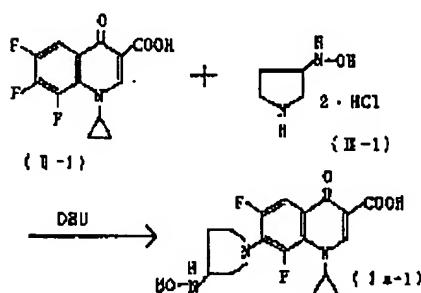
以下に実施例、参考例および模範例を示して、本発明を明らかにする。

実施例、参考例および表で用いた略字は以下に示す意味を表わす。

CH₂Cl₂: 溶媒メチレン、EtOH: エタノール、Hg: 銀化水素、Et: エチル、AcOH: 塗酸、MeOH: メトキシン、Ts: p-トルエンスルホニル、Ac: アセチル、Cbz: ベンジルオキシカルボニル

実施例1

1-シクロプロピルビリ-6,8-ジフルオロ-1-
4-ヒドロ-7-(3-ヒドロキシアミノ-1-
ビロリジニル)-4-オキソ-3-キノリンカ
ルボン酸(1a-1)



アセトニトリル1.5mlからなる恒温浴に、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデセン-1(DBU)77.8mgを加え、5分間攪拌、攪拌する。反応液を冷却後、析出した結晶を採取し、メタノール、クロロホルムで順次洗浄すれば融点225-227°C(分解点)の目的物(1a-1)12.2mgを得る。

元素分析値(%): C, 55.07; H, 4.79; N, 11.33; F, 10.25

として

理論値: C, 55.07; H, 4.79; N, 11.33; F, 10.25

実験値: C, 54.87; H, 4.78; N, 11.76; F, 9.85

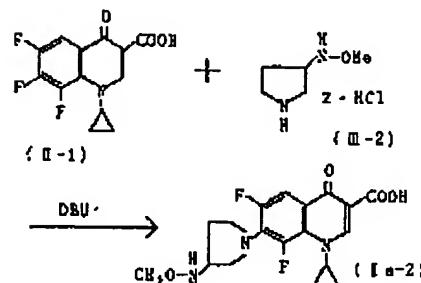
[2(Hz,J1)] : 1375, 1470, 1610 cm⁻¹

(以下余白)

1-シクロプロピル-6,7,8-トリフルオロ
-1,4-ジヒドコ-4-オキソ-3-キノリン
カルボン酸(II-1)4.01mg, 3-ヒドロキシア
ミノビロリジン・2RCI(III-1)44.6mg,

実験例2

1-シクロプロピル-6,8-ジフルオロ-7-(3-メトキシアミノ-1-ビロリジニル)-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸(Ia-2)



1-シクロプロピル-6,7,8-トリフルオロ-1,4-ジヒドロ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸(I-1)250mg, 3-メトキシアミノビロリジン・2HCl(II-2)360mgのアセトナトリル3ml溶液にDBU0.72mlを加え、1時

1-シクロプロピル-6,7,8-トリフルオロ-1,4-ジヒドロ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸(I-1)1.2g(4.24mmol)に水酸アトニトリル3.0ml, 水3-メトキシアミノビロリジン・2-トリフルオロ酢酸塩2.28g(6.36mmol)及びDBU3mlを、順次加えて、30分間温流する。氷冷条件下、酢酸1.28mlを加えて中和後、析出結晶を濾取し、メタノールで洗浄して融点154-160°Cの黄白色の目的物(Ia-2)0.68gを得る。

IR (KBr): 3260, 1732, 1632, 1600 cm⁻¹.

NMR (¹³C, CDCl₃) (ppm)

14.7 (bs, 1H), 8.59 (s, 1H), 7.83, 7.67
(dd, 1H, J=2Hz, 15Hz), 4.2-3.6 (m, 6H)
3.55 (s, 3H), 3.02 (d, 2H, J=6Hz), 3.0-
1.5 (m, 9H), 1.5-1.0 (m, 4H)

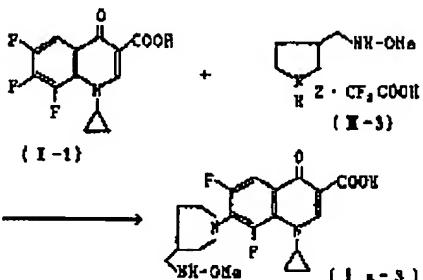
(以下余白)

間過濾する。減圧濃縮し、残渣を水に溶かし、酢酸にて中和する。次いで、塩化メチレンで抽出し、袖山液を水洗、濃縮する。残渣を塩化メチレン/エタノールより再結晶して、融点154-160°Cの目的物(Ia-2)0.131gを得る。

IR (KBr): 3260, 1732, 1632, 1600 cm⁻¹.

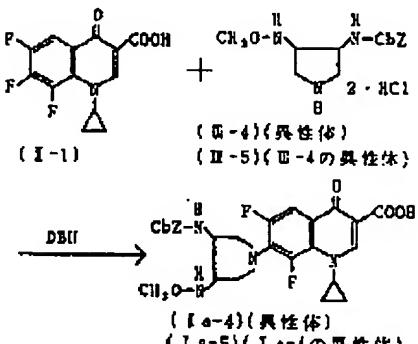
実験例3

1-シクロプロピル-6,8-ジフルオロ-7-(3-メトキシアミノメチル-1-ビロリジニル)-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸(Ia-3)



実験例4

a) 1-シクロプロピル-6,8-ジフルオロ-7-(3-ベンジルオキシカルボニルアミノ-1-メトキシアミノ-1-ビロリジニル)-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸(Ia-4)



1-シクロプロピル-6,7,8-トリフルオロ-1,4-ジヒドロ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸(I-1)250mg, 3-メトキシアミノビロリジン・2HCl(II-2)360mgのアセトナトリル3ml溶液にDBU0.72mlを加え、1時

特開平1-100165(6)

カルボン酸(I-a-1) 0.640 mg、3-ベンジルオキシカルボニルアミノ-4-メトキシアミノピロリジン(II-4) 1.09 g、アセトニトリル 2.0 mlからなる懸濁液に DBU 1.03 g を加え、2時間温めする。反応後よりアセトニトリルを減圧除去し、残渣に水を加えると結晶が析出する。結晶を濾取し、メタノール/塩化メチレンより再結晶すれば融点 177 - 178 °C の目的物(I-a-4) 1.53 g を得る。

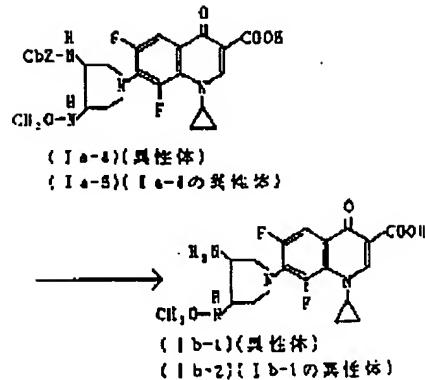
元素分析値(%) : C₁₄H₁₈N₂O₄F₂として

理論値 : C, 59.08; H, 4.96; N, 10.60; F, 7.19

実験値 : C, 58.94; H, 5.02; N, 10.50; F, 7.56

IR (CHCl₃) 1310, 1440, 1610, 1710 cm⁻¹

b) 1-シクロプロピル-6,8-ジフッオロニテ-(3-アミノ-4-メトキシアミノ-1-ビヨリジニル)-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸(I-b-1)



実施例 4(a)で得た化合物(I-a-4) 500 mg に 1.9% DBU/CH₃COOEt 混 1.0 ml を加え、室温下 30 分間攪拌する。反応後より酢酸を減圧留去し、残渣を水に溶解した後、28% アンモニア水で中和する。析出した結晶を濾取し、クロロホルムより再結晶すれば融点 176 - 178 °C の目的物

物(I-b-1) 0.19 g を得る。

元素分析値(%) : C₁₄H₁₈N₂O₄F₂として

理論値 : C, 51.74; H, 5.45; N, 13.41; F, 9.10

実験値 : C, 51.65; H, 5.25; N, 13.98; F, 8.94

IR (CHCl₃) 1460, 1620 cm⁻¹

実施例 5

a) 化合物(I-a-5)

1-シクロプロピル-6,7,8-トリフルオロ-1,4-ジヒドロ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸(I-1) 0.59 g、化合物(III-5) 1.05 g、アセトニトリル 2.0 ml 懸濁液に DBU 0.96 g を加えて、2時間温めする。実施例 4(a)と同じ後処理により融点 177 - 178 °C の目的物(I-a-5) 1.05 g を得る。

元素分析値(%) : C₁₄H₁₈N₂O₄F₈として

理論値 : C, 59.08; H, 4.96; N, 10.60; F, 7.19

実験値 : C, 59.23; H, 4.99; N, 10.72; F, 7.29

IR (CHCl₃) 1320, 1450, 1620, 1720 cm⁻¹

b) 化合物(I-b-2)

実施例 5(a)で得た化合物(I-a-5) 500 mg を使用し、実施例 4(b)と同じ処理をすれば融点 218 - 220 °C の目的物(I-b-2) 0.11 g を得る。

元素分析値(%) : C₁₄H₁₈N₂O₄F₈として

理論値 : C, 58.20; H, 5.18; N, 14.05; F, 9.53

実験値 : C, 58.94; H, 5.35; N, 14.55; F, 9.70

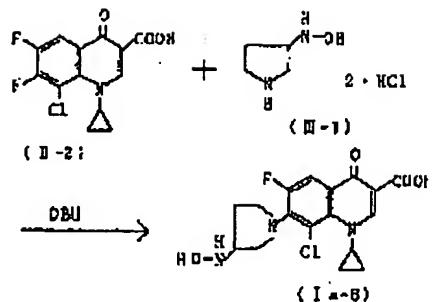
IR (Nujol) 1465, 1605 cm⁻¹

実施例 6

1-シクロプロピル-6-クロロ-6-フルオロ-7-(3-ヒドロキシアミノ-1-ビヨリジニル)-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸(I-b-6)

(以下余白)

特開平1-100165(7)



一ルから再結晶すれば融点180-192°Cの目的物(Ia-6)1.8mgを得る。

I.R. (KBr) 1685, 1605 cm⁻¹

元素分析値(%) : C, 51.8; H, 4.0; N, 0.5Cl, 0.3H, O

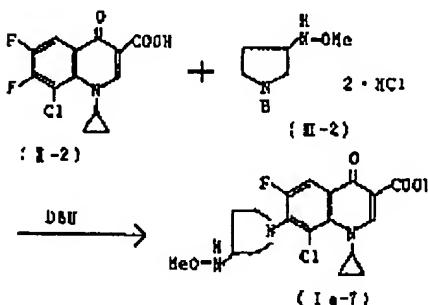
として

理論値 : C, 52.73; H, 4.58; N, 10.65; F, 4.91

実験値 : C, 52.63; H, 4.50; N, 10.65; F, 5.09

実施例7

1-シクロプロピル-8-クロ-8,7-ジフルオロー-1,4-ジヒドロ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸(II-2)49.0mg, 3-メトキシアミノビロリジン(III-1)43.0mg, アセトニトリル2.0mlからなる懸濁液に, DBU 74.9mgを加え, 1時間還流, 搅拌する。反応後からアセトニトリルを減圧留去し, 残渣に水を加え、ジクロルメタンにて抽出する。ジクロルメタン層は乾燥後、留去し、残渣をメタノ



1-シクロプロピル-8-クロ-8,7-ジフルオロー-1,4-ジヒドロ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸(II-2)12.0mg, 3-メトキシアミノビロリジン(III-1)4.00mg, DBU 0.80mlの混合物をアセトニトリル7ml中で1時間還流する。減圧濃縮し、残渣を水にとかし、酢酸にて中和し, CH₂Cl₂で抽出する。抽出液を濃縮し残渣をEtOH/CH₂Cl₂から再結晶し、融点159-161°Cの目的物(Ia-7)7.8mgを得る。

元素分析値(%) : C, 51.8; H, 4.0; N, 0.5Clとして

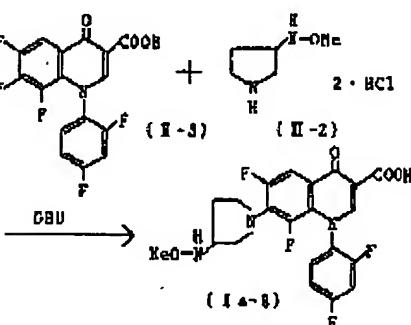
理論値 : C, 54.62; H, 4.46; N, 10.63; F, 4.80

実験値 : C, 54.42; H, 4.52; N, 10.82; F, 5.16

I.R. (CHCl₃) 3275, 1720, 1612, 1600 cm⁻¹

実施例8

1-(2,4-ジフルオロフェニル)-6,7,8-トリフルオロー-1,4-ジヒドロ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸(II-3)15.0mg, 3-メトキシアミノビロリジン(III-2)4.00mg, DBU 0.70mlの混合物をアセトニトリル中で1時間還流する。減圧濃縮し、残渣を水に



1-(2,4-ジフルオロフェニル)-6,7,8-トリフルオロー-1,4-ジヒドロ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸(II-3)15.0mg, 3-メトキシアミノビロリジン(III-2)4.00mg, DBU 0.70mlの混合物をアセトニトリル中で1時間還流する。減圧濃縮し、残渣を水に

溶かし、酢酸で中和し、 CH_2Cl_2 で抽出する。抽出液を濃縮し、残渣を $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOH}$ から再結晶し、融点 $204 - 205^\circ\text{C}$ の目的物 (I a-8) 0.127 g を得る。

元素分析値 (I) : C, H, N, O, F として

理論値 : C, 55.88; H, 3.80; N, 9.31; F, 18.84

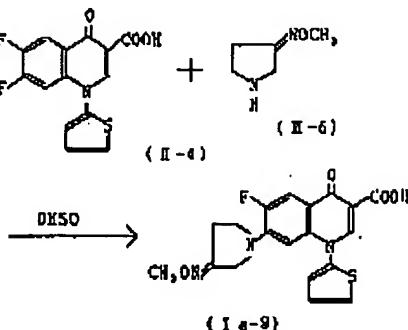
実験値 : C, 55.85; H, 3.88; N, 9.30; F, 18.78

I R (CHCl_3) 3250, 1725, 1620 cm^{-1}

(以下同上)

実験例 9

1-チエニル-8-フルオロ-7-(3-メトキシイミノ-1-ビロリジニル)-4-オキソ-9-キノリンカルボン酸 (I a-9)



1-チエニル-8-フルオロ-7-(3-メトキシイミノ-1-ビロリジニル)-4-オキソ-9-キノリンカルボン酸 (II-6) 1.62 mg
3-メトキシイミノビロリジン (II-6) 5.0 mg

DMSO 6 ml に溶かし、70°Cで2時間加熱攪拌する。析出結晶を濾取し、メタノール洗浄により分離点 $204 - 205^\circ\text{C}$ の目的物 (I a-9) 7.1 mgを得る。また濾液を減圧濃縮し、メタノール洗浄により (I a-9) 1.0 g を得る。

元素分析値 (I) : C, H, N, O, FS として

理論値 : C, 56.85; H, 4.02; N, 10.47; F, 4.73

5.7.09

実験値 : C, 56.85; H, 4.07; N, 10.42; F, 4.71

5.8.05

NMR (CF_3COOH) (ppm)

3.13 (2H, m), 3.65-4.06 (2H, s), 4.05 (3H, s), 4.55-4.66 (2H, m), 6.63 (1H, dd), 7.22-7.73 (3H, m), 8.17 (1H, dd), 9.15 (1H, s)

実験例 10

1-チエニル-8-フルオロ-7-(3-ヒドロキシイミノ-1-ビロリジニル)-4-オキソ-9-キノリンカルボン酸 (I a-10)

1-チエニル-8-フルオロ-7-(3-ヒドロキシイミノ-1-ビロリジニル)-4-オキソ-9-キノリンカルボン酸 (II-4) 1.40 mg
3-ヒドロキシイミノビロリジン (II-7) 5.5 mg を DMSO 6 ml に溶かし、70°Cで、2.5 時間加熱攪拌する。反応液を減圧濃縮し、メタノール洗浄して目的物 (I a-10) 1.73 mgを得た後、DMSO から再結晶して分離点 $277 - 280^\circ\text{C}$

以上の目的物(Ia-11)の収量5.8mgを得る。

元素分析値(%): C, 58.61; H, 3.64; N, 10.65; F, 4.90

理論値 : C, 58.61; H, 3.64; N, 10.65; F, 4.90

S, 8.28

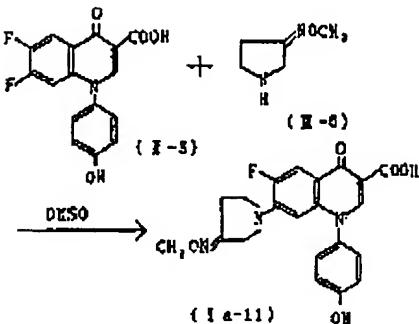
実験値 : C, 58.56; H, 3.84; N, 10.90; F, 5.00

S, 8.30

(以下余白)

実験例1.1

1-(4-ヒドロキシフェニル)-6-フルオロ-2-(3-メトキシイミノ-1-ビロウジニル)-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸(Ia-11)



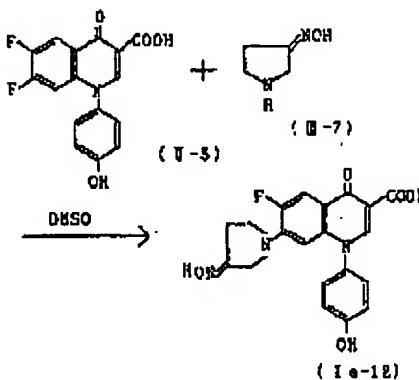
1-(4-ヒドロキシフェニル)-6,7-ジフルオロ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸(Ia-5) 1.39mg, 3-メトキシイミノビロリジン(IIa-6) 7.1mgをDMSO 4mlに溶かし、70°Cで2時間加熱振拌を行なう。減圧濃縮した後、メタノールで洗浄し、結晶1.61mgを得る。これをDMFより再結晶すれば、分解点290°C以上の目的物(Ia-11) 9.1mgを得る。

元素分析値(Y): C, 58.15; H, 4.54; N, 10.52; F, 4.76
理論値 : C, 58.61; H, 3.64; N, 10.65; F, 4.90
実験値 : C, 58.90; H, 4.52; N, 10.01; F, 4.84

(以下余白)

実験例1.2

1-(4-ヒドロキシフェニル)-6-フルオロ-2-(3-ヒドロキシイミノ-1-ビロリジニル)-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸(Ia-12)



1-(4-ヒドロキシフェニル)-6,7-ジフ

オロ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸(I-a-5) 1.51 mg, 3-ヒドロキシイミノビロリジン 6.8 mg を DMSO 6 ml に溶かし、70°Cで2時間搅拌を行なう。減圧濃縮した後、メタノールで洗浄し、目的物(I-a-12) 1.89 mgを得た後に、DMF から再結晶を行ない、分解点 290°C 以上のか(I-a-12) 3.9 mg を得る。

元素分析値(%) :

C₁₁H₁₁N₂O₄F (~1H₂O) として

理論値 : C, 57.83; H, 6.37; N, 10.12; F, 4.57

実験値 : C, 58.27; H, 6.47; N, 10.68; F, 4.04

NMR (CF₃COOH) ppm

3.91 (2H, m), 3.99 (2H, m), 4.91 (2H, m)

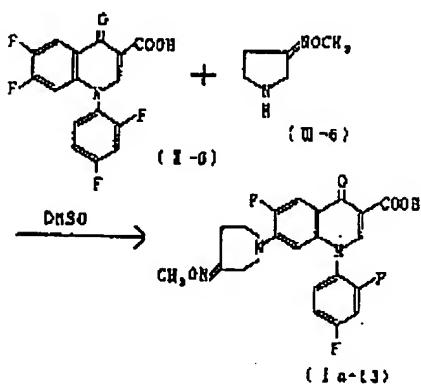
6.53 (1H, d), 7.25 (2H, d), 7.42 (2H, d)

8.39 (1H, d), 9.10 (1H, s)

(以下余白)

実施例13

1-(2,4-ジフルオロフェニル)-6-フルオロ-7-(3-メトキシイミノ-1-ビロリジニル)-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸(I-a-13)



1-(2,4-ジフルオロフェニル)-6,7-ジ

フルオコ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸(I-a-6) 1.94 mg, 3-メトキシイミノビロリジン 8.4 mg を DMSO 2 ml に溶かし、70°Cで2-5時間加熱搅拌を行なう。析出結晶を滤取し、メタノールで洗浄し、目的物(I-a-13) 1.12 mgを得た後に、DMF から再結晶を行ない、分解点 259-261°C の目的物(I-a-13) 7.0 mg を得る。

元素分析値(%) : C₁₁H₁₁N₂O₄F として

理論値 : C, 58.47; H, 5.74; N, 9.74; F, 13.21

実験値 : C, 58.56; H, 5.71; N, 9.72; F, 13.23

NMR (d-DMSO) ppm

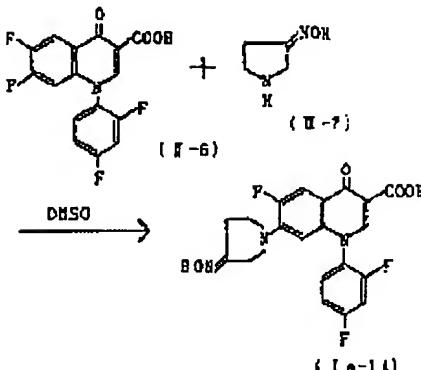
3.08 (2H, m), 3.79 (2H, m), 4.13 (3H, s)

4.53 (2H, m), 6.33 (1H, d), 7.70-8.40 (4H, m), 9.11 (1H, s)

(以下余白)

実施例14

1-(2,4-ジフルオロフェニル)-6-フルオロ-7-(3-ヒドロキシイミノ-1-ビロリジニル)-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸(I-a-14)



1-(2,4-ジフルオロフェニル)-6,7-ジ

フルオロ-4-オキソ-3-アノリンカルボン酸 (I-a-8) 1.15mg、3-ヒドロキシアミノピロリシン (II-7) 6.1ngを DMSO 4mlに溶かし、2時間15℃加熱攪拌する。減圧濃縮した後、残渣をエチレンで洗浄して目的物 (I-a-14) 9.9mgを得る。これをメタノールから再結晶して分解点 260-268℃の目的物 (I-a-16) 7.8mgを得る。

元素分析値(%) : C, H, N, O, Fとして

測定値 : C, 67.56; H, 3.38; N, 10.07; F, 13.69

実験値 : C, 57.33; H, 3.46; N, 9.89; F, 13.82

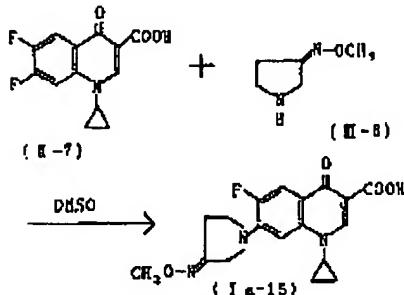
NMR (δ , DMSO) ppm

3.05 (2H, m), 3.85 (2H, m), 4.47 (2H, m)
6.33 (1H, d), 7.20-8.42 (4H, m), 9.11 (1H, s)

(以下余白)

実験例1-5

1-シクロプロビル-6-フルオロ-7-(3-メトキシイミノ-1-ピロリジニル)-4-オキソ-3-アノリンカルボン酸(I-a-15)



1-シクロプロビル-6-フルオロ-7-(3-メトキシイミノ-1-ピロリジニル)-4-オキソ-3-アノリンカルボン酸 (I-a-7) 1.07mg, 3-メトキシイミノ-1-ピロリジニル (II-6) 8.0mgを DMSO 5mlに溶かし、70℃で2時間加熱、搅拌する。析出結晶を濾取し、メタノ

ール洗浄により目的物 (I-a-15) 9.9mgを得る。DMFから再結晶を行ない、分解点 278-280℃の目的物 (I-a-15) 6.2mgを得る。

元素分析値(%) : C, H, N, O, Fとして

測定値 : C, 60.18; H, 5.05; N, 11.69; F, 5.29

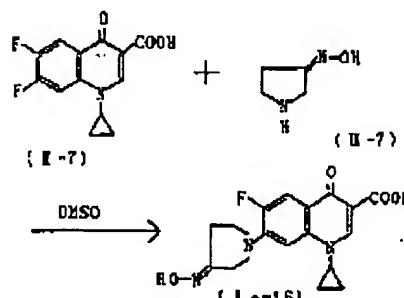
実験値 : C, 60.20; H, 5.09; N, 11.73; F, 5.55

[IR (Nujol) 1720, 1618 (C=O) cm⁻¹

(以下余白)

実験例1-6

1-シクロプロビル-6-フルオロ-7-(3-ヒドロキシアミノ-1-ピロリジニル)-4-オキソ-3-アノリンカルボン酸(I-a-16)



1-シクロプロビル-6-フルオロ-7-(3-ヒドロキシアミノ-1-ピロリジニル)-4-オキソ-3-アノリンカルボン酸 (I-a-7) 4.8mg, 3-ヒドロキシアミノ-1-ピロリジニル (II-7) 2.4mgを DMSO 2mlと共に 70℃で 2時間加熱攪拌する。減圧濃縮した後、残渣をメタノール洗

冷により目的物(Ia-16)5.4mgを得る。
DMFから再結晶を行ない、分解点290°C以上の
の目的物(Ia-16)1.6mgを得る。

元素分析値(%) : C, 59.12; H, 4.67; N, 12.17; F, 5.60

理論値 : C, 58.73; H, 4.81; N, 12.09; F, 5.46

NMR(NaOD) ppm

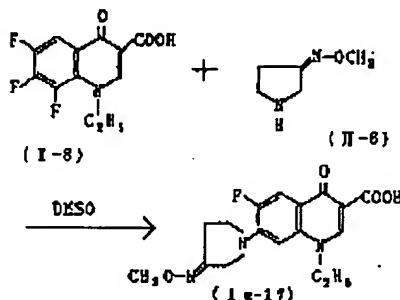
1.36-1.70 (4H, m), 3.23 (2H, m), 3.70 (1H,
s), 3.98 (2H, m), 4.60 (2H, m), 7.16 (1H,
t), 7.96 (1H, dd), 8.81 (1H, s)

(以下余白)

実施例1-7

1-エチル-6,8-ジフルオロ-7-(3-

メトキシミノ-1-ビロリジニル)-4-オキ
ソ-3-キノリンカルボン酸(Ia-17)



1-エチル-6,8-トリフルオロ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸(Ia-8)1.3g
mg、3-メトキシミノビロリジン7.0mgをDM
SO 2mlと共に、100°Cで2時間加熱攪拌す
る。減圧濃縮した後、残渣をアセトンで洗浄し、

目的物(Ia-17)1.55mgを得る。酢酸から
再結晶を行ない分解点250-252°Cの目的物
(Ia-17)9.0mgを得る。

元素分析値(%) : C, 55.89; H, 4.69; N, 11.50; F, 10.40

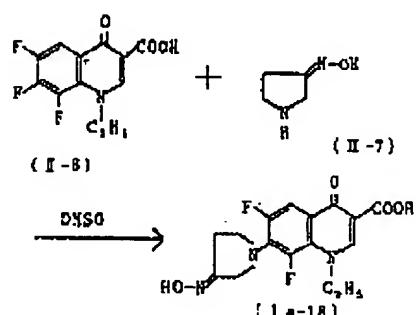
理論値 : C, 56.05; H, 4.67; N, 11.44; F, 10.47

IR(KBr) 1716, 1622 (C=O) cm^{-1}

(以下余白)

実施例1-8

1-エチル-6,8-ジフルオロ-7-(3-ヒ
ドロキシミノ-1-ビロリジニル)-4-オキ
ソ-3-キノリンカルボン酸(Ia-18)



1-エチル-6,8-トリフルオロ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸(Ia-8)1.43
mg、3-ヒドロキシミノビロリジン6.9mgを、
DM SO 4mlに溶かし、70°Cで2時間加熱攪拌す
る。減圧濃縮して、目的物(Ia-18)1.9

7 mgを得る。DMSO/メタノールから再結晶して分子量 248 - 261 °C の目的物 (Ia-18) 0.1 mgを得る。

元素分析値 (%) : C, H, N, O, F, として

理論値 : C, 54.73; H, 4.30; N, 10.89; F, 10.82

実験値 : C, 54.50; H, 4.36; N, 11.72; F, 10.76

IR (Nujol) 1720, 1630 (C=O) cm⁻¹

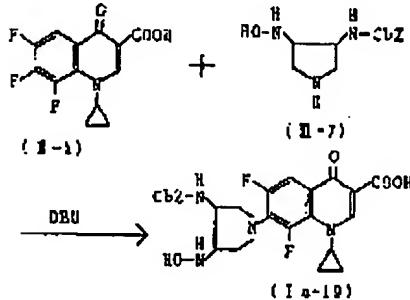
NMR (NaOD) ppm

1.85 (3H, t), 3.15 (2H, m), 4.19 (2H, m)
4.59 (2H, q), 4.79 (2H, m), 8.09 (1H, d)
8.24 (1H, s)

(以下余白)

実験例 1-9

a) 1-シクロプロピル-5,8-ジフルオロ-
7-(3-ベンジルオキシカルボニルアミノ-4-
ヒドロキシアミノ-1-ビロリジニル)-4-
オキソ-3-キノリンカルボン酸 (Ia-19)



1-シクロプロピル-5,7,8-トリフルオロ-

-1,4-ジヒドロ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸 (I-1) 0.677 g, 3-ベンジルオキシカルボニルアミノ-4-ヒドロキシアミノビロリジン (II-7) 1.141 g, DMF 2.5 ml からなる溶液に DBU 1.086 g を加えて、100 °C で 1 時間攪拌する。反応液より粗雑を減圧留去し、残渣に水を加えると結晶が析出する。結晶を濾取してメタノールより再結晶すれば、融点 180 - 182 °C の目的物 (Ia-19) 1.096 g を得る。

元素分析値 (%) : C, H, N, O, F, として

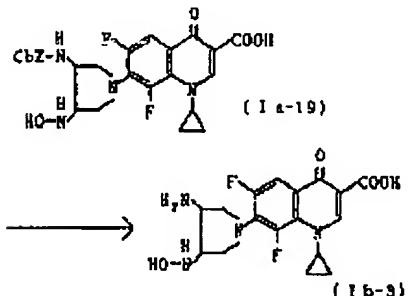
理論値 : C, 58.36; H, 4.70; N, 10.89; F, 7.39

実験値 : C, 58.31; H, 4.78; N, 10.75; F, 7.20

IR (Nujol) 1630, 1705, 1720 cm⁻¹

(以下余白)

b) 1-シクロプロピル-5,8-ジフルオロ-
7-(3-アミノ-4-ヒドロキシアミノ-1-
ビロリジニル)-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸 (Ib-3)



実験例 1-8(a)で得られた化合物 (Ia-19)
54.6 mg に 1.9% HBr/AcOH 液 5 ml を加えて、室

温にて30分間搅拌する。反応液より酢酸を挥发し、残液を水に溶解した後には18%アンモニア水で中和する。析出した結晶を撿取して、DM SO-メタノールより再結晶すれば分解点218-220°Cの目的物(Ib-3)17.5mgを得る。

元素分析値(%) :

C₁₇H₂₁N₃O₄F₃・0.5H₂Oとして

理論値 : C, 52.93; H, 4.86; N, 14.52; F, 8.85

実験値 : C, 52.94; H, 4.89; N, 14.38; F, 8.87

IR (Nujol) 1465, 1820 cm⁻¹

(以下余白)

企画の効果

試験供(抗菌スペクトル)

抗菌力は日本化学療法学会指定の方法に準じて最小発育阻止濃度を測定した。その結果を表1に示す。

波中、A, B, C, Dは以下に示す意味を表わす。

A : 黄色オドウ球菌

(Staphylococcus aureus SR1B)

B : 黄色オドウ球菌

(Staphylococcus aureus SR77)

C : 大腸菌

(Escherichia coli EC-14)

D : 大腸菌

(Escherichia coli SR377 (I))

被験微生物の使用濃度は、10⁶菌数/mlとした。

表1

化合物 番号	最小発育阻止濃度(μg/ml)			
	A	B	C	D
Ia-2	0.05	0.05	0.2	0.38
Ia-3	0.05	0.1	0.39	0.78
Ia-7	0.0125	0.025	0.2	0.39
Ia-13	0.025	0.04	0.39	0.78
Ia-15	0.025	0.05	0.2	0.39
Ia-16	≤0.05	≤0.05	0.1	0.2

以上により、本発明化合物は、特に強い抗グラム陽性菌活性を示すことが明らかになった。

特許出願人 塩野義製薬株式会社

代理人 今理七 棚田基一



**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- BLACK BORDERS**
- IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- FADED TEXT OR DRAWING**
- BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- SKEWED/SLANTED IMAGES**
- COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- GRAY SCALE DOCUMENTS**
- LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.